UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1941-1942. — N° 16

L'ÉPREUVE D'HYPERLIPÉMIE PROVOQUÉE DANS LES ARTÉRITES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 février 1942

PAR

Jacques-Joseph-Marie-Antoine-Bertrand DUHART

Ancien interne des Hôpitaux

Né à SAINT-SEVER (Landes) le 10 mai 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.
ASSESSEUR : M. LABAT.
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique gén.	CARLES.	Clin. méd. des mal. des enfants.	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DAMADE.	Physique méd. et pharmaceutique.	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Hygiène	LEURET.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
		Physique méd. et pharmaceutique.	N...
Accouchements	RIVIÈRE.	Anatomie	J. BEAUVIEUX
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLÉE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	LIARD.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MA TANTE J. DOUAT

A MES FRERES

A MON PARRAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPOUY

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

En reconnaissance de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

EXTERNAT

1931. Monsieur le Professeur ROCHER.
1931. Monsieur le Professeur BÉGOUIN.
1932. Monsieur le Professeur DUVERGEY.
1932. Monsieur le Professeur PETGES.
1933. Monsieur le Professeur ABADIE.

INTERNAT PROVISOIRE

1934. Monsieur le Professeur MAURIAC.
1934. Monsieur le Professeur DAMADE (Laboratoire).
1935. Monsieur le Docteur SECOUSSE (Sanatorium).
1935. Monsieur le Docteur DESQUEYROUX.

INTERNAT

1936. Monsieur le Docteur DESQUEYROUX.
1936-37. Monsieur le Professeur PÉRY (Maternité de Pellegrin).
1937. Monsieur le Professeur DAMADE (Isolement de Pellegrin).
1938. Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX.
1938-40. Monsieur le Docteur Edgard DUBOURG.
1940-41. Monsieur le Professeur MAURIAC.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT ET A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Docteur en Médecine,
Docteur de l'Université de Bordeaux mention « Pharmacie »,
Chef adjoint du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

En le remerciant pour les nombreux conseils qu'il nous a donnés au cours des six mois que nous avons passés dans son service et au cours de tout notre internat.

A Monsieur le Docteur BARON

Ancien interne des Hôpitaux,
Chef de Clinique médicale.

Qui nous a aimablement communiqué tous les documents dont nous avons eu besoin et qui a pris une part importante à l'accomplissement de ce travail.

A Monsieur le Docteur Edgard DUBOURG

Médecin des Hôpitaux.

En souvenir des heures qu'il a consacrées à son interne, pour l'initier agréablement aux mystères de l'hématologie.

En reconnaissance de tous les conseils qu'il lui a donnés pour lui apprendre qu'il valait mieux tenir compte des faits que des hypothèses.

En remerciement de l'avoir honoré de son amitié.

A Monsieur le Professeur agrégé R. SARIC

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a préparé à l'internat et que nous sommes heureux de voir siéger dans notre jury de thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé P. BROUSTET

Médecin des Hôpitaux,

Pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Pour l'aide bienveillante qu'il nous a apportée dans le courant de nos études.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. C'est dans son service que nous avons terminé notre internat et que nous avons élaboré la partie clinique de notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse admiration.

L'ÉPREUVE D'HYPERLIPÉMIE PROVOQUÉE
DANS LES ARTÉRITES

INTRODUCTION

Au moment de passer à la rédaction de ce travail, pour lequel nous nous sommes trouvé dans l'obligation d'acquérir à nouveau des connaissances chimiques devenues un peu confuses, nous n'avons pu résister à la tentation de parcourir, une fois encore, les belles pages de la leçon d'ouverture de Trousseau. Mais, depuis l'époque déjà lointaine où professait le maître de l'Hôtel-Dieu, ces sciences accessoires, la chimie en particulier, dont il redoutait le développement pour l'orientation de la médecine, ont pris une importance telle qu'on ne peut plus concevoir, sans elles, l'art de guérir. L'analyse de plus en plus poussée des maladies connues et de leurs transformations, l'étude des affections nouvelles, imposent leur utilisation et les élèvent au titre de connaissances nécessaires. Comme autrefois, peut-être, « il semble étrange aux yeux du monde d'entendre des médecins parler du charme qui accompagne l'étude de notre art ». Ce charme de la profession médicale fait oublier les difficultés; il soutient cet effort d'adaptation continuel qu'entraîne l'évolution des connaissances; il pousse, enfin, en vue d'une observation des faits plus délicate, à la mise au point de nouvelles méthodes de recherche. Ainsi, dans de nombreuses affections, des troubles du métabolisme des graisses ont été découverts, qui constituent un vaste sujet encore neuf. C'est dans le but d'en faciliter la mise en évidence et d'en décrire les modalités qu'a été conçue l'épreuve d'hyperlipémie provoquée. Nous

l'avons étudiée chez des malades atteints d'artérite des membres inférieurs.

Obéissant à nos tendances, nous croyons utile de définir dès à présent les termes un peu spéciaux que nous aurons à employer, et de situer dans une vue d'ensemble les corps chimiques que nous étudierons afin de ne pas laisser dans l'ombre les rapports qui les unissent.

Les lipides sont des constituants de la matière vivante, englobant, dans leur cadre, ce que l'on désigne communément sous le nom de graisses. Les chimistes leur assignent une définition bien précise, entendant par là des esters d'acides gras à poids moléculaire élevé, c'est-à-dire des corps résultant de l'union de ces acides avec des alcools. Ils les classent en quatre groupes [44] :

les lipides ternaires;
les lipides quaternaires;
les lipides phosphorés;
les lipides soufrés.

C'est dans les lipides ternaires, qui ne contiennent que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène, que se rangent les glycérides, ou graisses neutres, dont l'alcool est le glycérol, et les stérides, ainsi nommés parce que leur alcool est un stérol, comme le cholestérol.

Dans les lipides quaternaires se trouvent les cérébrosides, dont le quatrième élément, l'azote, est apporté par un alcool aminé, la sphyngosine. On les appelle parfois osolipides parce qu'ils contiennent du galactose.

Au groupe des lipides phosphorés, dans la constitution desquels entre de l'acide phosphorique, appartiennent les phosphoaminolipides. Ce sont les lipides des centres nerveux, la céphaline, la lécithine, dont l'alcool est la choline, et la sphyngomyéline, dont l'alcool est la sphyngosine.

Les lipides soufrés sont représentés par les sulfatides.

Ces corps se trouvent dans l'organisme, où ils prennent part à la constitution du protoplasme cellulaire ou des

humeurs, sous forme de combinaisons ou à l'état libre. Parfois ces combinaisons masquent leurs propriétés : ainsi les solvants ordinaires des graisses ne permettent pas d'extraire du sérum sanguin la totalité des lipides qu'il contient.

En employant des procédés spéciaux (action de l'alcool bouillant et du sulfate d'ammonium) on arrive à libérer, en même temps, de nouvelles quantités de lipides et de protéines, ce qui a fait supposer que ces substances étaient préalablement unies, leur union leur conférant des propriétés nouvelles (c'est l'hypothèse des cénapses de Macheboeuf) [46, 47, 31].

La présence de ces corps dans toutes les cellules et les humeurs de l'organisme humain suffit à prouver leur importance en physiologie normale et pathologique.

C'est du reste l'analyse des cas pathologiques qui a donné le plus d'intérêt à l'étude des lipides, en laissant entrevoir son utilisation clinique. Ainsi, les travaux de Chauffard et de Grigaut sur la lithiase, réalisés aux environs de 1910, ont attiré l'attention sur le rôle considérable du cholestérol, qui avait été isolé par Chevreul en 1862.

Cet exemple du cholestérol nous amène à signaler en quoi diffèrent, à propos des lipides, les conceptions des chimistes et des biologistes.

Les biologistes ou les cliniciens, qui s'intéressent avant tout au métabolisme des corps, ne peuvent séparer les lipides proprement dits de leurs constituants, les acides gras et les alcools, qui ne sont plus des lipides au sens chimique du terme. Ils emploient le terme mixte de lipoïdes et, lorsqu'ils parlent de lipémie, ils entendent, par là, le contenu lipoïdique total du sérum sanguin.

Lorsque nous décrirons en détail l'épreuve d'hyperlipémie provoquée, nous signalerons les facteurs susceptibles de la modifier. Pour l'instant, nous nous contenterons de citer, touchant le métabolisme des lipides, quelques exemples classiques permettant de se faire une idée sur l'évolution des méthodes d'exploration fonctionnelle.

De toutes les substances lipoïdiques, le cholestérol a été une des plus étudiées. Son dosage dans le sérum sanguin est devenu une recherche courante. On a pu décrire des hyper ou des hypocholestérolémies, mais les causes, qui sont à leur origine, sont multiples et mettent en jeu des mécanismes variés. C'est pourquoi l'on a cherché à augmenter la signification des dosages, en établissant des rapports entre le cholestérol et les autres constituants du sérum; et l'on a étudié les rapports :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}} \quad \frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}} \quad \frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}} \quad \frac{\text{cholestérol}}{\text{protéines}}$$

dans un but de plus grande précision.

Dans la néphrose lipoïdique, on a commencé par doser les lipides totaux, le cholestérol, les protéines; puis Machebœuf et Walh ont proposé leur index lipoalbuminique [46, 31].

En fait, toutes ces méthodes ont l'inconvénient de n'explorer qu'un instant isolé dans la durée d'un phénomène physiologique, celui où l'on fait le prélèvement sanguin. Du jour où il a été possible, pour l'étude du métabolisme glycémique, de suivre par des dosages rapprochés l'évolution d'une hyper ou d'une hypoglycémie, provoquée à la demande, chez un sujet à jeun, suivant les techniques de Depisch, et Hasenohrl ou de Radoslaw, l'incontestable avantage de ces sortes d'explorations fonctionnelles sur la simple glycémie à jeun est nettement apparu. Or elles n'ont été réalisables qu'après la mise au point d'un microdosage pratique, l'Hagedorn Jensen. La microméthode de Rückert, à l'hémolipocrite, a rendu possible une épreuve d'hyperlipémie provoquée. Cette épreuve est utilisée en Allemagne et en Amérique depuis 1930. Notre ami, le Docteur Baron, l'a mise au point dans le courant de 1938 pour son mémoire de médaille d'or, *L'épreuve d'hyperlipémie provoquée chez les diabétiques*, qui constitue le premier travail français sur la question.

Les raisons qui nous ont incité à pratiquer cette épreuve chez des malades atteints d'artérites des membres inférieurs

sont les suivantes. C'est le Docteur Baron qui nous a conseillé d'entreprendre ce travail. Au cours de ses recherches sur l'hyperlipémie, il a eu l'occasion de constater, chez les diabétiques atteints d'artérite des membres inférieurs, l'existence d'une hyperlipémie anormale, bien que leur diabète fût sensiblement équilibré [9, 54]. Il devenait intéressant de vérifier si une telle hyperlipémie, qui d'ordinaire est l'apanage des diabètes graves avec acidose, n'avait pas quelque rapport avec l'athérome artériel. On sait depuis longtemps que les maladies vasculaires peuvent s'accompagner d'hypercholestérolémie. Marcel Labbé et Heitz ont montré, en particulier, qu'il existait une hypercholestérolémie et une augmentation des graisses du sang dans les artérites oblitérantes [40, 41]. D'autre part, expérimentalement, il est possible de provoquer, chez le lapin, des lésions d'athérome en ajoutant à la ration alimentaire une certaine quantité de cholestérol. Sous l'influence du régime cholestérolé, la cholestérolémie augmente, et il se produit une infiltration graisseuse du foie, une hypertrophie des surrénales, et des plaques d'athérome aortique [11, 12, 77, 51]. De ces travaux sur l'athérome expérimental, reproduits bien des fois, il est intéressant de rapprocher des expériences, relatives à la néphrite expérimentale par le nitrate d'urane, de Mauriac et Aubel, et de Mauriac et Servantie [51]. Les injections de nitrate d'urane augmentent d'une façon considérable la sensibilité des animaux au cholestérol et permet d'obtenir des taux de cholestérolémie extrêmement élevés. Du reste, en pathologie humaine, l'hypercholestérolémie a été décrite, il y a bien longtemps, par Chauffard, dans les néphrites chroniques [17].

Ce facteur rénal n'existe probablement pas chez tous les porteurs d'artérite athéromateuse, mais il doit être pris en considération, car il est probable qu'il n'influe pas uniquement sur le cholestérol. Par lui peuvent peut-être s'expliquer certaines modifications des courbes d'hyperlipémie: De nouvelles recherches expérimentales et cliniques seraient néces-

saires pour acquérir des notions claires sur tous ces phénomènes.

En attendant, la physiopathologie des artérites continue à être très mal connue, et l'on n'a pas encore pu décrire un syndrome humoral des artérites. Le cholestérol n'est pas la seule substance intéressante du milieu intérieur dans ces affections, comme pourrait le faire penser le nombre des travaux dont il a été l'objet. On connaît l'action parfois remarquable du régime hypersalé de Silbert [70]; or, le succès de cette thérapeutique paraît aller à l'encontre d'un hyperfonctionnement surrénalien, hypothèse pourtant bien en faveur actuellement. D'autre part, des expériences étrangères récentes, étudiant l'effet de la choline sur l'athérome expérimental du lapin [11, 77], viennent encore augmenter l'intérêt qui s'attache à l'étude des lipides chez les artéritiques. L'épreuve d'hyperlipémie provoquée, explorant plus spécialement les graisses neutres, offre l'avantage d'envisager la question sous un jour tout à fait nouveau.

Afin d'obtenir des résultats plus démonstratifs, nous avons choisi pour notre expérimentation des malades présentant des syndromes confirmés, avec modifications évidentes de l'indice oscillométrique. Nous avons pris des artérites de toutes natures, diabétiques ou non. Les résultats que nous avons obtenus nous ont montré que ces diverses variétés d'artérites ne se comportaient pas toutes de façon identique vis-à-vis de l'épreuve d'hyperlipémie provoquée. Peut-être cette épreuve permettra-t-elle d'individualiser quelques types dans le groupe un peu confus des artérites où seule est de mise, pour l'instant, une classification clinique ou anatomo-pathologique [23, 35].

Les circonstances ne nous ont pas permis de pousser notre expérimentation aussi loin qu'il eût été souhaitable. Nous avons eu beaucoup de difficultés pour nous procurer l'huile d'olive indispensable pour la réussite des épreuves.

De même notre bibliographie est forcément incomplète, la majorité des publications concernant la question étant

étrangère, nous n'avons pu signaler ou consulter que celles antérieures à 1939.

Ce travail comprendra :

a) l'exposé détaillé de l'épreuve;
b) les observations;
c) les résultats et un essai de leur interprétation;
d) les conclusions.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSE DE L'EPREUVE

Le principe de l'épreuve d'hyperlipémie provoquée est le suivant : après avoir déterminé la lipémie d'un sujet à jeun, on lui fait ingérer des graisses et l'on suit, pendant quelques heures, les modifications de sa lipémie.

Cette épreuve est d'origine étrangère. Elle a été réalisée pour la première fois, chez le chien, par Rony et Ching en 1930 [64]. Les animaux d'expérience recevaient 2 cm^3 d'huile d'olive par livre anglaise de poids. On pratiquait quatre dosages : un avant l'épreuve; les autres, deux, cinq et sept heures après l'ingestion des graisses. Elle fut utilisée, chez l'homme, au cours des années suivantes, par Wechsler (1932) [80], Leppien (1932) [38], Sullivan et Cameron (1934) [75], Vogt-Moller et Lawaëtz (1936) [84], toujours avec quatre dosages, qui étaient effectués suivant la microméthode de Rückert [65]. Certains auteurs, Van Bogaert, Schoerer, Froelich et Epstein [78], ont préconisé un repas mixte pour provoquer l'hyperlipémie.

En France, la méthode a été mise au point par MM. Mauriac, Servantie et Baron, qui l'ont reprise et perfectionnée [9, 54]. Tenant compte des travaux de Rony et Ching chez le chien [64], d'après lesquels l'injection intraveineuse de glucose diminue l'amplitude de l'hyperlipémie, et du fait que les substances azotées peuvent constituer une source d'acides gras, ils ont adopté l'ingestion d'huile d'olive seule. D'autre part ils ont tenu à suivre de plus près l'onde d'hyperlipémie et ont multiplié les dosages. Ils en ont fait une épreuve du même type que l'hyperglycémie provoquée de

Depisch et Hasenohrl. Nous donnerons plus loin les détails de la technique que nous avons utilisée; nous n'avons fait les prélèvements que d'heure en heure, ce qui porte le nombre des prises de sang à 9 au lieu de 18.

Cette épreuve met en jeu un certain nombre de mécanismes physiologiques qui constituent autant de facteurs susceptibles de la modifier.

a) D'abord on comprend aisément l'importance d'une absorption correcte de l'huile d'olive au niveau de l'intestin. Cette huile est à peu près uniquement constituée de triglycérides, c'est-à-dire de graisses neutres. Le rôle capital dans la digestion de ces corps gras appartient à la lipase pancréatique, qui les dédouble en glycérine et acide gras, et à la bile, qui assurerait la mise en solution des acides gras (c'est la théorie de Werzar [81, 82, 83] du pouvoir hydrotropique des sels biliaires qui tend à remplacer celle de Plüger [59] sur la formation de savons absorbables).

De toute façon, l'action du suc pancréatique et de la bile est indiscutable. Elle est attestée, dans l'insuffisance biliaire ou pancréatique, non seulement par l'existence de stéatorrhée, mais encore par l'abolition de l'hyperlipémie alimentaire. Sullivan et Fehrstand [76] l'ont noté pour l'insuffisance hépatique; Mauriac, Baron et Servantie, en ce qui concerne l'insuffisance pancréatique externe [54]. L'hyperlipémie provoquée est un moyen particulièrement sensible pour déceler ces troubles, de sorte que lorsqu'elle est négative on doit en rechercher l'existence.

Il existe également un facteur intestinal proprement dit dans l'absorption des graisses. D'après Sinclair [73, 74], les graisses alimentaires doivent prendre la forme de phospholipides pour traverser les cellules du revêtement intestinal. Werzar appuie ce point de vue sur le fait que l'acide monoïodoacétique, qui *in vitro*, inhibe la phosphorylation, empêche, chez le rat, l'absorption des graisses [81]. Il pense, par contre, que la cortine favoriserait la phosphorylation et que les stéatorrhées dites idiopathiques seraient

d'origine surrénale. S'il en est ainsi, l'hyperlipémie alimentaire devrait être inhibée au cours de la maladie d'Addison, ce qui n'a pas été vérifié, à notre connaissance.

b) Ensuite, dans l'ordre alimentaire, on connaît un certain nombre d'influences perturbatrices possibles.

Les états d'hypovitaminoses A et B s'accompagnent d'une diminution de l'absorption intestinale...

Le jeûne prolongé augmente l'hyperlipémie alimentaire chez le chien, d'après les travaux de Rony et Ching [64].

Le glucose, comme l'ont encore montré ces auteurs à la suite de Bang [7], donné par la bouche ou injecté par voie intraveineuse, diminue l'hyperlipémie alimentaire de l'animal normal.

Enfin Mac Lure et Huntzinger [48] ont observé une élévation du cholestérol à la suite de l'ingestion de toutes sortes d'aliments. Ces diverses constatations imposent de ne donner que des corps gras seuls au cours de l'épreuve. Nous irons même plus loin et nous conseillerons de n'utiliser que l'huile d'olive, un essai avec l'huile d'arachide ne nous ayant pas donné satisfaction.

c) Une autre cause d'erreur doit être envisagée, c'est l'hyperlipémie hémorragique qui pourrait résulter de saignées trop abondantes et répétées. Son existence est basée sur les travaux de Mauriac [53], d'Ella Fishberg [21], d'Achard et Arcand [1]; cependant, au cours d'expériences sur l'anémie plasmatique expérimentale du lapin, les lipides ne nous ont paru varier que d'une façon tout à fait irrégulière. Cette hyperlipémie hémorragique intéresse surtout le cholestérol et les phosphatides, alors que l'hyperlipémie alimentaire porte presque uniquement sur les graisses neutres. Quoi qu'il en soit, il est possible de l'éliminer en ne prélevant qu'une très petite quantité de sang à chaque prise; dans notre cas particulier, nous avons enlevé chaque fois 3 cm^3 de sang, car en outre de la méthode de Rückert [65], nous faisions pratiquer un dosage du cholestérol par la méthode de Grigaut.

d) L'influence possible du système nerveux végétatif, qui

était soupçonnée depuis longtemps en raison de certains faits cliniques comme la lipomatose localisée et l'hémiatrophie faciale progressive, a été prouvée par Beznak et ses collaborateurs chez l'animal. Kuré, Oï, et Okinaka [56], à la suite de nombreuses expériences, supposent que le système nerveux orthosympathique agit pour mobiliser, et le parasympathique pour déposer les graisses périphériques. L'excitation du sympathique ou l'hypofonctionnement du parasympathique pourrait ainsi provoquer de l'hyperlipémie. Cette théorie n'a pas encore reçu de confirmation clinique. L'action des sympathicomimétiques et des vagolytiques sur l'hyperlipémie alimentaire devrait être étudiée et permettrait peut-être des conclusions pratiques intéressantes. Nous tenons à signaler cependant que l'action de l'adrénaline sur la lipémie à jeun et sur l'hyperlipémie alimentaire ne paraît pas démontrée par les expériences que nous connaissons [64], et qui sont opposées les unes aux autres. Dans le même ordre d'idées, l'influence de la choline, excitant parasympathique, s'exerce à l'opposé de la conception des auteurs japonais.

e) Dans le domaine de la régulation hormonale, nous envisagerons spécialement l'insuline. Dudley, Marian [20], Raper et Smith [63] ont montré qu'elle n'avait pas d'effet sur la lipémie basale de l'animal normal. Par contre, son action empêchante sur l'hyperlipémie alimentaire est prouvée, chez le chien normal, par les travaux d'Onohara [57] et surtout de Rony et Ching [64]. Chez les diabétiques, l'insuline exerçant un pouvoir hypolipémiant dans le cas de lipémie à jeun anormalement élevée, il vaut mieux en tenir compte pour l'épreuve et prendre les précautions que nous indiquerons plus loin.

Diverses recherches ont été effectuées avec d'autres hormones, qui ont le plus souvent été contradictoires. On y relève la même opposition que pour l'insuline entre les effets sur la lipémie basale et sur l'hyperlipémie alimentaire.

Si l'on rapproche les données expérimentales des faits pathologiques, on est conduit à admettre une certaine autono-

mie des différents constituants graisseux du sérum sanguin. L'hyperlipémie alimentaire provoquée explore plus particulièrement le métabolisme des graisses neutres. Pour les phosphatides et le cholestérol, l'hyperlipémie hémorragique pourrait servir de moyen d'étude.

Ces considérations étaient indispensables pour saisir toute l'importance des détails techniques de l'épreuve.

Technique. — Nous pratiquons la première prise de sang à 6 heures du matin, et nous faisons ingérer aussitôt au patient 100 cm³ d'huile d'olive, aromatisée d'un peu de jus de citron. Nous avons essayé d'utiliser l'huile d'arachide, notre réserve d'huile d'olive étant venue à s'épuiser; nous n'avons pu retenir les résultats obtenus, car ils se sont montrés très différents et nous auraient obligé à reprendre entièrement notre expérimentation.

Le sujet doit être à jeun depuis la veille au soir, et ne doit prendre aucun aliment pendant toute la durée de l'épreuve, qui est de huit heures. Cette condition est assez difficile à faire respecter par certains malades, aussi est-il préférable d'isoler le sujet pendant le temps nécessaire.

Pour les diabétiques soumis à l'insuline, il est indispensable d'interrompre les piqûres et de laisser s'écouler entre la dernière et le début de l'épreuve un intervalle minimum de treize heures. Il est inutile d'entreprendre l'étude des sujets recevant de l'insuline retard.

Au lieu de faire les prises de sang de demi-heure en demi-heure, nous nous sommes contenté de les faire toutes les heures. Nous prenions chaque fois 3 cm³ de sang, pour pouvoir doser le cholestérol par la méthode de Grigaut. Pour le genre de recherche que nous avions entrepris, neuf dosages donnaient une appréciation suffisante. La durée de huit heures, qui était assez longue chez les diabétiques, dans le travail de Baron et Servantie [9, 54], pour observer le retour de la lipémie à la normale, ne s'est pas toujours montrée suffisante chez nos malades atteints d'artérite sénile. On ne peut cependant pas prolonger l'épreuve davantage.

Avant d'aller plus loin, nous nous permettons de revenir sur les trois points qui nous paraissent essentiels :

1° donner simplement de l'huile d'olive.
2° interrompre l'insuline, s'il s'agit d'un diabétique.
3° pratiquer un nombre de dosages assez grand pour suivre de près le phénomène.

En utilisant la microméthode de Rückert à l'hémolipocrite, on ne soustrait au total qu'une quantité de sang minime, de l'ordre dans notre cas de 25 à 30 cm^3.

Les prises de sang sont faites à la veine en employant des aiguilles et des seringues soigneusement dégraissées. Cette pratique est mieux supportée par les patients que des piqûres réitérées au lobule de l'oreille. Du reste, pour peu que la veine soit convenable, il est facile de pratiquer toutes les prises par le même orifice cutané.

Le sang est recueilli dans des tubes du type à hémolyse, dans lesquels on met auparavant deux dixièmes de centimètre cube d'oxalate d'ammoniaque saturé. Il faut mélanger soigneusement le sang et l'anticoagulant en renversant plusieurs fois le tube, sans faire de bulles.

Il vaut mieux laisser sédimenter les globules que de centrifuger pour obtenir le plasma; même à la vitesse optima de 1.900 tours-minute, on pourrait provoquer une répartition inégale des graisses dans le liquide surnageant. Pratiquement ce facteur n'entre guère en ligne de compte; étant donnée la longue durée de l'épreuve, on met les tubes à la glacière et on ne remplit les pipettes que dans la soirée, de sorte que la sédimentation est presque toujours suffisante à elle seule.

On décante le plasma à l'aide d'une pipette effilée munie d'un embout de caoutchouc et on le répartit dans des tubes à Kahn, suffisamment larges pour pouvoir y introduire les pipettes de Rückert.

Comme nous ne connaissons pas de publication française sur la microméthode à l'hémolipocrite, nous croyons utile de

l'exposer ici. La description de Rückert date de 1931 [65]. Des articles de Douglas-Collin [18], Hermann Azel Ames et Tapke [27], de Vogt-Moller et Lawaetz [84], y ont été consacrés.

Le principe est celui du butyromètre de Gerber pour le dosage des graisses du lait. Le complexe lipoprotidique du sérum est hydrolysé par l'acide sulfurique. Les corps gras libérés sont dissous par l'alcool amylique et appréciés en volume après centrifugation.

L'appareillage se compose de pipettes spéciales munies de leur protecteur. Chaque pipette est formée de bas en haut d'une petite boule, d'une grande boule et d'un tube capillaire calibré. La contenance de la boule inférieure est d'environ 0,15 cm^3. Celle de la boule supérieure est cinq fois plus grande. Les deux boules communiquent entre elles, par l'intermédiaire d'un tube capillaire recourbé, formant bouchon automatique. Le tube capillaire, qui prolonge la partie supérieure de la grande boule, est subdivisé par une échelle gravée extérieurement en cent parties égales. Chacune de ces divisions doit correspondre à 0,04 p. 100 de la boule inférieure. Le protecteur est constitué par deux tiges métalliques réunissant deux porte-bouchons. L'un d'entre eux peut être abaissé à l'aide d'une vis. Ce dispositif permet de boucher parfaitement les pipettes et d'éviter ainsi qu'elles ne se vident à la centrifugation.

Le réactif se prépare à l'aide des éléments suivants :

1° Une solution d'acide sulfurique à 70 p. 100 en poids, de poids spécifique égal à 1,6105. Il est important de bien respecter ces proportions. Rückert a montré l'effet fâcheux produit par des solutions de pourcentages différents. Trop faible, la concentration est insuffisante pour obtenir la libération totale des graisses. Trop forte, elle peut provoquer une augmentation artificielle des chiffres du dosage, soit par hydrolyse des protéines du mélange, soit par séparation de l'alcool amylique et du mélange réactif.

2° De l'alcool amylique, chimiquement pur. Son action est

d'accélérer la séparation des gouttelettes graisseuses et de faciliter leur fusion en une colonne mesurable.

Pour faciliter la lecture, on colore l'acide sulfurique par le bleu de méthylène dans la proportion de 0,08 g. p. 1.000 et l'alcool amylique par le jaune d'aniline (0,15 g. p. 100), ou mieux par le Scarlach R à saturation.

Il faut préparer le réactif chaque fois et attendre une demi-heure avant de s'en servir. Après vingt-quatre heures, il se forme de l'amylène, qui augmente artificiellement la colonne graisseuse. On fait ce mélange dans un gros tube à essai en Pyrex, bouché à l'émeri, à raison de 12,5 volumes d'acide sulfurique-bleu de méthylène pour 1 volume d'alcool amylique-Scarlach R. Pratiquement, comme nous faisions deux courbes en même temps, nous préparions le réactif pour une vingtaine de dosages (20 cm^3 du premier et 1,6 cm^3 du second). On agite vigoureusement pendant cinq minutes avec une mélangeuse électrique. On porte au bain-marie cinq minutes à 50°. Pour laisser disparaître les bulles d'air formées par l'agitation, qui gêneraient considérablement la lecture, et ramener le mélange à la température de la pièce, il faut attendre environ une demi-heure.

Le remplissage des pipettes est la partie la plus délicate de la méthode. Le plasma à doser est aspiré dans la chambre inférieure de la pipette et le tube capillaire recourbé de communication. On laisse sécher l'extrémité inférieure avant de remplir la boule supérieure. Il faut savoir que le contact du réactif et du sérum amène la formation d'un précipité très épais. Il est nécessaire, pour ne pas boucher la communication entre les deux boules, d'aspirer très vite au début. Une fois le plasma passé dans la boule supérieure, on doit, au contraire, aller très lentement. En agissant ainsi, le réactif aura le temps d'agir sur la totalité du plasma et le tube calibré ne sera pas encombré de particules solides. Il convient, d'autre part, de réaliser le remplissage en deux temps, en raison de la contraction importante qui se produit par refroidissement. Dans une première phase, on arrête la colonne au

trait 50 de l'échelle. On agite énergiquement. Pour cela, il nous semble préférable de maintenir les deux extrémités de la pipette entre le pouce et l'index revêtus de doigtiers de caoutchouc. On évite ainsi l'entrée de bulles d'air au moment où l'on enlève la pipette de son protecteur. L'agitation est suffisante lorsque la colonne atteint la division 10 ou 15.

On complète le remplissage jusqu'au trait 100. On fixe définitivement la pipette dans son protecteur. Grâce à ces précautions la colonne restera dans les limites de l'échelle, ce qui est indispensable pour la lecture.

Rückert [63] indiquait une première lecture dans la première demi-heure après centrifugation : elle devait donner le chiffre des lipoïdes proprement dits. MM. Baron et Servantie [9, 54], ayant trouvé chez un même sujet des résultats qui variaient du simple au double, alors que le chiffre global donné par la deuxième lecture restait constant, dans notre travail il n'a été pratiqué que la deuxième lecture. Nous sommes d'accord en cela avec tous les auteurs qui ont utilisé la méthode, à l'exception d'Hermann Azel Ames et Tapke. L'hydrolyse complète est pratiquement terminée au bout de douze heures de contact. Nos lectures ont été effectuées le lendemain de l'épreuve dans la matinée, après un repos de dix-huit heures environ à la température de la pièce.

Avant la lecture, on centrifuge les pipettes à une vitesse voisine de 4.000 tours-minute. Le temps nécessaire en fonction du nombre de tours-minute N et du rayon de la centrifugeuse R exprimé en centimètres est donné par la formule :

$$T = \frac{1{,}081}{\left(\frac{N}{1.000}\right)^2 \times R}$$

Notre centrifugeuse ayant 12 centimètres de rayon, la durée minimum de l'opération doit être d'environ sept minutes; pratiquement, nous centrifugeons dix minutes.

La lecture du nombre de divisions de l'échelle occupées par les graisses se fait à l'aide d'une loupe. Les substances grasses, colorées en rouge par le Scarlach, sont collectées à la

partie supérieure, bien détachées de la colonne graisseuse vert bleu inférieure. Pour éviter la solidification de certaines d'entre elles, nous chauffons légèrement la colonne graisseuse. Il faut éviter de chauffer en dehors de la zone colorée en rouge, sous peine de provoquer un déplacement liquide obligeant à recentrifuger.

Le chiffre obtenu multiplié par 0,04 donne, en volume, le pourcentage du contenu lipoïdique total du plasma. Pour faciliter les comparaisons, nous donnons les valeurs pondérales en appliquant à la lecture lipocrite un coefficent de 0,48. Nous avons tenu compte du fait que le coefficient 0,43 de Vogt-Moller et Lawaetz fournit des chiffres inférieurs d'environ 10 p. 100 aux évalutions pondérales.

Les avantages de cette méthode sont nombreux, l'un des plus importants est d'exiger une quantité de sang moindre que les autres microméthodes (Bang-Bloor [7, 14], Adam, Himwich [2], Friedmann et May-Spiers, Allen [3]. D'autre part, elle présente le maximum de sécurité pour le dosage volumétrique, en fait de microméthode, à cause de la simplicité des réactions mises en jeu. Elle ne peut rivaliser cependant en exactitude avec les procédés pondéraux du type Kumagawa-Suto [30].

Par contre, cette méthode est d'un maniement un peu délicat. Pour un travail consciencieux, il est bon que ce soit le même opérateur qui fasse toujours les mêmes parties de la manipulation, par exemple les prises de sang ou les dosages. Un certain entraînement est nécessaire de la part de l'opérateur avant d'arriver à une utilisation parfaite de la technique. Il est indispensable d'utiliser des pipettes de précision, qu'il est assez difficile de se procurer et qui sont fragiles. Lorsque l'on en met de nouvelles en circulation, il est bon de les vérifier par rapport à celles que l'on connaît déjà. Leur nettoyage est assez délicat. En réalité, ce ne sont là que des détails dont on triomphe aisément avec un peu d'habitude.

L'objection la plus grave que l'on puisse faire à la méthode réside dans l'incertitude des chiffres pondéraux substitués

aux mesures volumétriques. En effet l'appréciation de la densité moyenne du contenu lipoïdique total du plasma n'est qu'une donnée empirique établie chez l'homme normal. L'usage n'étant pas encore établi de donner les résultats en volumes, nous avons conservé la notation en poids.

Signification et valeurs. — On attache à cette épreuve la signification suivante : lorsqu'on ingère des graisses, la lipémie s'élève, mais dans certains cas cette élévation est exagérée. On admet que cette élévation est l'indice d'une intolérance aux graisses. Par contre la diminution de la réaction lipémique n'est pas toujours sous la dépendance d'un accroissement du stockage ou de l'utilisation tissulaire; elle relève souvent d'une perturbation de la digestion ou de l'absorption intestinale. L'hyperlipémie alimentaire porte, avant tout, sur les graisses neutres, si l'on en croit les travaux d'Arton et Peretti pour la lymphe [5], de Frazer et Stewart pour le sang [24], et accessoirement sur les phosphatides et le cholestérol. L'épreuve n'explore que le métabolisme des graisses neutres. D'autant que, dans la technique que nous employons, le facteur hyperlipémiant, l'huile d'olive, ne contient guère que des triglycérides. Pour explorer les variations possibles du cholestérol, nous avons prélevé 1 cm³ de sang supplémentaire lors de chaque prise, et fait un Grigaut, qui n'a montré que des variations minimes du cholestérol au cours de l'épreuve.

En opérant comme nous l'avons indiqué, on obtient chez l'homme normal une élévation du taux des graisses du sang par rapport au chiffre de départ. Cette hyperlipémie varie d'un sujet à l'autre suivant la valeur de la lipémie à jeun. Lorsque cette valeur est basse (aux environs de 3 g. p. 1.000), l'amplitude de l'onde d'hyperlipémie est élevée, de l'ordre de 3 g. Si, au contraire, la lipémie à jeun est haute (6 g. p. 1.000), l'ascension lipémique ne dépassera pas 1 g. 50 p. 1.000. Ces constatations de Baron et Servantie [9, 54] sont conformes à celles de Vogt-Moller et Lawaetz [84]. Dans le temps, la mon-

tée de la courbe débute vers la deuxième heure. La descente est terminée avant la huitième.

L'interprétation de la courbe se fait en considérant les points suivants :

a) la valeur de la lipémie à jeun;
b) le début, dans le temps, de l'onde d'hyperlipémie;
c) l'amplitude de l'onde d'hyperlipémie;
d) la valeur de la lipémie à la fin de l'épreuve.

La courbe n° 1 est une courbe d'hyperlipémie provoquée normale.

La courbe n° 2 est une courbe de diabète gras, sans acidose, et sans complications.

La courbe n° 3 est une courbe de diabète grave avec acidose.

Ces courbes sont empruntées au mémoire du Docteur Baron [9], et à l'article de MM. Mauriac, Servantie et Baron [54].

CHAPITRE II.

OBSERVATIONS

Nous exposerons en premier lieu les deux observations du Docteur Baron, qui ont servi de point de départ à notre travail.

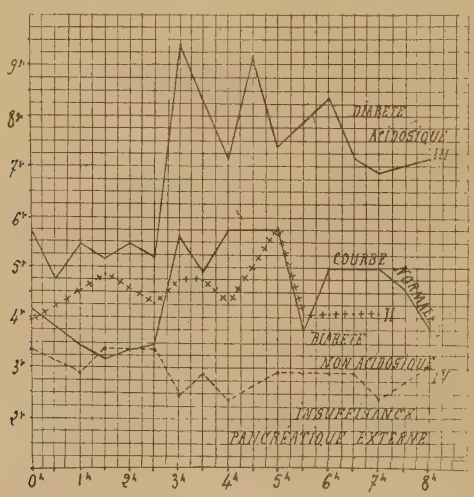
Observation I.

(Obs. X du mémoire de Baron.)

Diabète sans acidose, mais avec artérite.

D... (Thérèse), 54 ans, est diabétique depuis 1930 (avec polydipsie, polyurie et prurit, une glycosurie de 84 g. par litre). Elle a mal soigné son diabète et, en 1932, a fait une polynévrite des membres inférieurs, ayant nécessité un séjour au lit d'un mois. Depuis lors, elle a toujours souffert de la jambe droite.

Elle entre le 10 mai 1938 salle 6, lit 26, pour des douleurs du côté des membres inférieurs, entraînant une gêne considérable de la marche, et pour des troubles de son état général, avec éblouis-



Courbes d'hyperlipémie (c. normale et c. pathologiques) (Dr Baron).

sements et sensations vertigineuses. Depuis la fin janvier 1938, elle éprouve le matin au réveil une sensation de dérobement des jambes, et, quand elle se met à marcher, des phénomènes de claudication intermittente après 20 à 30 mètres. La douleur est très vive, obligeant la malade à s'arrêter, elle s'irradie dans tout le membre inférieur et se calme par le repos. La nuit, la malade ne souffre pas. Depuis mars 1938, des paresthésies sont apparues, à type de ruissellement d'eau froide ou d'eau chaude.

Cette femme se plaint, en outre, de vertiges, de bourdonnements, de crises de céphalée frontales ou occipitales, d'insomnie, de crampes au niveau de la main droite, avec parfois phénomène du doigt mort.

A l'examen, on est frappé par son aspect sénile, qui correspondrait assez bien à celui d'une personne de 70 ans. Au niveau des membres inférieurs, il n'y a pas de modification de la coloration des téguments; on note les signes d'une polynévrite sensitivo-motrice plus accusée à droite.

Appareil cardiovasculaire : un souffle systolique à la base du cœur et des modifications importantes de la tension artérielle.

Membre supérieur gauche : Max, 26; Mn, 12; Io, 3.

Cuisse droite : Mx, 32; Mn, 12; Io, 3,50.

Cuisse gauche : Mx, 34; Mn, 12; Io, 5.

Cheville droite : Mx, 16; Mn, 10; Io, 0,50.

Cheville gauche : Mx, 17; Mn, 10; Io, 0,50.

Pratiquement, très peu ou pas d'oscillations.

Comme examens biologiques :

Glycosurie modérée (17 g., 29 g., 19 g., 13 g., 5 g. 80, 4 g. 30 la veille de l'épreuve);

Jamais d'acétone;

Glycémie, 2,62 à son entrée;

Urée, 0,47 à son entrée;

Cholestérol, 4 g. 95 à son entrée;

Protéines tot., 78 g. 50; $\frac{S}{G} = \frac{48}{30,50} = 1,57.$

Cette femme a présenté une albuminurie qui a diminué avec l'amélioration de son diabète (de 4 g. 50 à son entrée à 2 g. 25, puis 2 g. 15, puis 1 g. 90 au moment de la courbe), mais qui persiste.

OBSERVATION II.

(Obs. II du mémoire de BARON.)

Diabète avec artérite, sans acidose.

L... (Isabelle), 57 ans. Sa maladie a débuté en 1927, en même temps que s'installaient de petits troubles ménopausiques, par de la polydipsie. Elle fut traitée à l'aide d'un régime assez mal suivi et par deux séries d'insuline en 1933 et en 1935. Malgré ce traitement, la polydipsie a persisté. En septembre 1936, elle a présenté du prurit vulvaire.

Elle est hospitalisée, en octobre 1937, dans le service de M. le Professeur Mauriac, pour artérite des membres inférieurs. L'observation prise à cette époque signale une glycosurie de 20 g., une glycémie de 2 g. 84, un cholestérol, 1 gr. Quant à l'indice oscillométrique, il était d'un demi au membre inférieur gauche et de 2 au membre inférieur droit.

Sortie en janvier 1937, elle revient quelques jours plus tard, pour les mêmes symptômes du côté de ses membres inférieurs et pour une baisse de l'acuité visuelle. Cependant un examen oculaire ne montrait aucune lésion du fond d'œil.

C'est au cours de ce séjour, qui s'est prolongé jusqu'en août 1938, que la courbe d'hyperlipémie a été faite (30 mars 1938). Elle suivait alors un régime avec 100 grammes d'hydrates de carbone, sans insuline.

Au point de vue cardiovasculaire, rien à signaler au niveau du cœur.

La tension artérielle était :

Membre supérieur : Mx, 16; Mn, 2; Io, 2.
Membre inférieur gauche : Mx, 15; Mn, 8; Io, 1.
Membre inférieur droit : Mx, 16; Mn, 8; Io, 2.

Au point de vue biologique :

Urée, 0, 55;
Glycémie, 2 g. 84;

Cholestérol, 1 g.;
Glycosurie, 13 g. 80 à son arrivée; 0 g. 80 lors de l'épreuve;
B.-W. et Meinicke négatifs;
Phénol, 77 p. 100.

Pour montrer les variations minimes de la cholestérolémie au cours de l'épreuve d'hyperlipémie, nous citerons les chiffres obtenus chez cette malade : cholestérol total, 1 g. 43, 1 g. 66, 1 g. 30, 1 g. 25, 1 g. 25, 0 g. 97, 0 g. 96, 1 g. 04, 1 g. 30, 1 g. 30, 1 g. 25.

Observation III.

(Obs. du service du Docteur Blanchot.)

Gangrène par artérite du pied gauche. Diabète ignoré.

D... (Emile) 65 ans, entre à l'hôpital Saint-André, salle 11, le 11 août 1941, pour une gangrène humide du pied gauche. C'est à la suite d'une piqûre insignifiante à la plante du pied que son affection a débuté un mois auparavant. En quelques jours, le pied prend mauvais aspect. Le médecin qu'il consulte pratique des incisions à plusieurs reprises. Au mois d'août, deux des orteils sont devenus complètement noirs et le malade est confiné au lit. Son état s'étant aggravé, on l'hospitalise, et le Docteur Laumonier l'ampute une première fois, le 11 août, au niveau du pied (Seyme). Une analyse d'urine pratiquée avant l'intervention révèle une glycosurie de 86 grammes par litre, que l'on réduit par le régime et par l'insulinothérapie. Malgré une surveillance attentive de son diabète, ce malade fait des complications au niveau de son moignon, et, le 18 août, il est amputé de nouveau au niveau de la jambe. Quelques semaines plus tard, une amputation de cuisse devient nécessaire. Son diabète est parfaitement équilibré avec un régime comprenant 110 à 120 grammes d'hydrates de carbone et des quantités d'insuline, qu'on ramène progressivement de 80 à 10 unités. Au moment où nous avons pratiqué l'épreuve d'hyperlipémie, la glycosurie était entièrement réduite depuis plusieurs

jours, le diabète étant parfaitement équilibré. Nous avons pris la tension artérielle au cours de l'épreuve; nous avons trouvé les chiffres suivants, qui montraient l'existence d'artérite indiscutable :

Membre supérieur droit : Mx, 13; Mn, 6; Io, 9.
Membre supérieur gauche : Mx, 11; Mn, 5; Io, 6.
Membre inférieur droit :
Cheville : Mx, 12; Mn, 6; Io, 5;
Cuisse : Mx, 14; Mn, 7; Io, 2.

Au point de vue antécédents, ce malade ne présentait rien de particulier. Il n'avait jamais présenté de claudication intermittente. En dehors de ses phénomènes artériels et de son diabète, l'examen ne révélait aucune altération importante de ses organes.

Observation IV.

(Obs. du service du Docteur Chavannaz.)

Gangrène sénile.

N... (Adrienne), 80 ans, est entrée dans le service, salle 3, le 4 octobre 1941, pour des douleurs violentes dans les membres inférieurs. Elle présente depuis longtemps des troubles vasculaires des jambes et des pieds. En 1940, elle a été hospitalisée, pendant huit mois, dans le service du Professeur Massé, où on l'a amputée du gros orteil droit. Depuis son retour chez elle, elle a continué à souffrir de la cheville et à avoir le pied enflé. La marche n'était possible qu'avec des cannes.

Jamais cette femme n'a présenté de maladie grave; jamais, semble-t-il, elle n'a eu de claudication intermittente.

Au moment où nous avons pratiqué l'épreuve d'hyperlipémie provoquée, le 10 octobre 1941, on notait deux ulcérations : une au niveau de la cicatrice du gros orteil; l'autre, plus étendue, sur la face externe du pied, qui était violacé. Au niveau du cœur, on entendait un souffle d'insuffisance mitrale scléreuse et, par ailleurs, rien de spécial.

Nous avons pris sa tension artérielle et nous avons trouvé les valeurs suivantes :

Membre supérieur gauche : Mx, 22; Mn, 9; Io, 4.

Membre supérieur droit : Mx, 22; Mn, 8; Io, 3.

Membre inférieur gauche :

Cheville : Mx, 15; Mn, 10; Io, 1;

Cuisse : Mx, 29; Mn, 9; Io, 12.

Membre inférieur droit :

Cuisse : Mx, 30; Mn, 8; Io, 6;

Mollet : oscillations imperceptibles.

Observation V.

(Obs. du service du Docteur Bardon.)

Gangrène sénile.

S... (Emile), 65 ans, métallurgiste. Sa maladie a débuté dans le courant de l'année 1941 par de la claudication intermittente : au bout de 300 à 400 mètres, une douleur violente dans le mollet gauche venait interrompre la marche. Son entrée à l'hôpital a été déclenchée par l'apparition d'élancements continuels au niveau de son pied gauche. Fin juillet 1941, le Docteur Bardon lui a fait une sympathectomie périartérielle, qui n'a pas supprimé les phénomènes douloureux. Depuis, le malade a été obligé de s'aliter.

Depuis le mois de septembre, les douleurs sont devenues intolérables et le pied s'est mis à enfler, les orteils sont violacés, et il existe au talon une escarre noirâtre, entourée d'une zone livide. Le malade ne peut plus garder la jambe dans son lit et est obligé de la laisser pendre en dehors.

Sa tension artérielle au moment de l'épreuve d'hyperlipémie était :

Au bras droit : Mx, 13; Mn, 7; Io, 2.

A la cuisse droite : Mx, 26; Mn, 11; Io, 5.

A la cheville droite : Mx, 20; Mn, 8; Io, 3.

A la cheville gauche : pas d'oscillations.

A la cuisse gauche : Mx, 25; Mn, 9; Io, 5.

Observation VI.

(Obs. du service du Docteur Desqueyroux.)

Artérite pré-sénile.

L... (Georges), 49 ans, entre dans le service du Docteur Desqueyroux, au mois de décembre 1940, pour des troubles trophiques du pied droit. Un mois avant son entrée à l'hôpital, il éprouvait des phénomènes de claudication intermittente, qui survenaient après une marche d'une centaine de mètres. Il se plaignait également de sensations de froid, tantôt au niveau des cuisses, tantôt au niveau des pieds ou des jambes, et parfois de fourmillements siégeant au même niveau. Ces troubles vasculaires se sont accompagnés de fatigue générale, d'un amaigrissement important (7 kilos environ), de vertiges et de troubles de la vue.

Le 11 décembre 1940, on le transporte en chirurgie, salle 27 *bis*, pour lui faire une infiltration du sympathique lombaire. Sa tension artérielle, à ce moment-là, présentait les valeurs suivantes :

A la radiale : Mx, 12; Mn, 8; Io, 2,5.
A la jambe gauche : Mx, 15; Mn 8; Io, 1.
A la jambe droite : Mx, 12; Mn, 6; Io, 0,25.
A la cheville gauche : Mx, 12; Mn, 7; Io, 0,50.
A la cheville droite : pas d'oscillations.

Après infiltration du côté droit (15 cm³ de novocaïne à 1 %), le malade se sent soulagé; les douleurs nocturnes qu'il présentait auparavant disparaissent, et il peut reposer normalement pendant la nuit. Au point de vue local, l'œdème du pied disparaît et les tissus prennent meilleur aspect.

Le 30 janvier 1941, la tension artérielle radiale est de : Mx, 17; Mn, 12; Io, 3,5; au creux poplité gauche : Mx, 28; Mn, 14; Io, 5; au mollet gauche, il n'y a pas d'oscillations; au creux poplité droit, la tension est de : Mx, 25; Mn, 13 Io, 1,5; au mollet droit, il n'y a pas d'oscillations.

Le 7 février 1941, on pratique une nouvelle infiltration lombaire à droite, avec 20 cm³ de novocaïne à 2 %. L'intervention

n'est suivie d'aucune modification, au Pachon, de la tension artérielle; le malade accuse simplement une sensation de chaleur au niveau de ses membres inférieurs. Quelques examens ont été pratiqués à cette époque au point de vue biologique; dans les urines, quelques centigrammes d'albumine, un sédiment composé de quelques hématies, des leucocytes, quelques cellules épithéliales, de rares débris de cylindres granuleux, pas de germes. Dans le sang, le B.-W. est négatif, la glycémie est à 0 g. 96.

Au moment où nous avons pratiqué l'épreuve d'hyperlipémie (15 octobre 1941), le malade était atteint d'artérite indiscutable. Sa tension artérielle était :

Au poignet droit : Mx, 12; Mn, 8; Io, 1,5.

Au membre inférieur droit :

A la cuisse : Mx, 19; Mn, 7; Io, 7;

Au creux poplité : Mx, 12; Mn, 5; Io, 1;

A la cheville : on perçoit quelques vagues oscillations aux environs de 10.

Au membre inférieur gauche :

A la cuisse : Mx, 19; Mn, 8; Io, 5;

Au creux poplité : Mx, 12; Mn, 8; Io, 0,75;

A la cheville : oscillations très faibles, à peine appréciables, aux environs de 10.

Observation VII.

(Obs. du service du Professeur Creyx.)

Artérite pré-sénile.

H... (Jean-Marie), 42 ans, entre salle 18, le 3 septembre 1941, pour des douleurs dans les membres inférieurs, des phénomènes de claudication intermittente, des sensations d'angoisse, avec impression de constriction au niveau du bras gauche. C'est un malade qui présente un psychisme particulier, du type psychasthénique, et qui, depuis plusieurs années, est sujet à des troubles du côté de ses membres inférieurs. En mars 1938, il a subi l'amputation

de la deuxième phalange du gros orteil gauche, puis de la deuxième phalange des deuxième, troisième et quatrième orteils gauches. En avril de la même année, on est contraint de désarticuler la première phalange de son gros orteil gauche. En octobre 1940, on désarticule le deuxième orteil droit. En janvier 1941, on enlève la deuxième phalange des deuxième et troisième orteils gauches.

Au moment où nous pratiquons l'épreuve d'hyperlipémie, sa tension artérielle présente les valeurs suivantes :

Bras gauche : Mx, 13; Mn, 5; Io, 4,5;
Bras droit : Mx, 13; Mn, 5; Io, 6,5.

Membre inférieur gauche :

Cuisse : Mx, 21; Mn, 7; Io, 6;
Creux poplité : Mx, 16; Mn, 7; Io, 8;
Cheville : Mx, 16; Mn, 9; Io, 2,5.

Membre inférieur droit :

Cuisse : Mx, 25; Mn, 8; Io, 9;
Creux poplité : Mx, 20; Mn, 7; Io, 7;
Cheville : Mx, 21; Mn, 9; Io, 5.

On a pratiqué quelques examens au point de vue biologique. Dans les urines, rien à signaler. Dans le sang, l'urée est à 0,30. Le B.-W., Meinicke et Kahn sont négatifs.

Observation VIII.

(Obs. du service du Docteur Blanchot.)

Gangrène sénile.

G... (Albert), 70 ans, charpentier. Le début de sa maladie remonte aux environs du mois de mai 1941. Il a consisté en douleurs intermittentes, à type d'élancements dans la jambe droite. Deux orteils du pied droit ont rougi, puis sont devenus noirâtres sans s'éliminer. Le malade ne signale pas avoir eu de claudication intermittente.

Au moment où nous lui avons fait l'épreuve, il souffrait d'une façon continue. Sa tension artérielle avait les valeurs suivantes :

Au bras droit : Mx, 20; Mn, 7; Io, 5.

Au bras gauche : Mx, 15; Mn, 9; Io, 1.

Dans tout le membre inférieur droit, on ne trouve pas d'oscillations.

A la cuisse gauche, quelques faibles oscillations au-dessus du genou.

Par ailleurs, rien à signaler.

Observation IX.

(Obs. du service du Docteur Bardon.)

Gangrène sénile.

D... (Lucien), 66 ans, cultivateur. Le 13 août 1941, le malade se blesse au pied droit, avec des piquets de vigne. En réalité, il présentait depuis quelque temps des fourmillements de ce côté. Mais, à l'occasion de l'accident, ses orteils deviennent rouges et sa jambe droite enfle. Il continue cependant à travailler pendant une quinzaine de jours et n'entre à l'hôpital qu'au début de septembre 1941. On l'ampute à la cuisse droite, après un mois d'hospitalisation.

Au moment de la courbe, sa tension artérielle était :

Au poignet droit : Mx, 14; Mn, 7; Io, 1,5.

Au poignet gauche : Mx, 11; Mn, 5; Io, 2.

A la cuisse gauche : Mx, 25; Mn, 5; Io, 12.

A la cheville gauche : pas d'oscillations.

Urée : 0 g. 25.

Glycémie, 0 g. 85.

Traces de glucose dans les urines.

Epreuve d'Exton Rose. Glycémie :

avant, 0 g. 92;

après, 1 g. 04.

Constante d'Ambard, 0,17.

Phénol-sulfone-phtaléine, 42 %.

Observation X.

(Obs. du service du Docteur Dufour.)

Diabète ancien. Artérite des deux membres inférieurs.

G... (Louise), 65 ans, entre salle 2, à l'Hôpital Saint-André, le 25 octobre 1941, parce qu'elle ressent de vives douleurs au niveau de son gros orteil gauche. Elle souffre depuis environ six mois : les douleurs qu'elle ressent surviennent le soir, consistant d'abord dans une gêne au niveau du gros orteil. La douleur a augmenté d'intensité au point de devenir intolérable et d'entraîner l'hospitalisation de la malade. Cette femme a des antécédents d'artérite absolument nets; elle a subi, en 1932, l'ablation du gros orteil droit; depuis, elle a des phénomènes de claudication intermittente, le repos absolu influe sur l'apparition de ces crises douloureuses.

Au moment où nous pratiquons l'épreuve d'hyperlipémie, elle présente un gros orteil gauche gangrené, noir, avec une ulcération au niveau de la face plantaire. Nous prenons la tension artérielle et nous trouvons les valeurs suivantes :

Membre supérieur droit : Mx, 15; Mn, 8; Io, 1.
Membre supérieur gauche : Mx, 16; Mn, 7; Io, 1,5.
Membre inférieur droit, jambe : Mx, 17; Mn, 8; Io, 2.
Membre inférieur gauche, jambe : oscillations minimes.

Au point de vue humoral, cette femme présente une réaction de Kahn positive + +, Meinicke négatif.

Quant à son diabète, il ne subsiste que sous forme d'une glycosurie insignifiante et intermittente de l'ordre de 0 g. 50 à 1 gramme par litre.

L'urée sanguine est de 0 g. 40.

La glycémie, de 1 g. 2 ou 1 g. 44.

Certains jours, cette malade présente une albuminurie de quelques centigrammes. Quelque temps après l'épreuve d'hyperlipémie, on décide d'essayer un traitement par une infiltration du sympathique lombaire. On injecte à deux reprises, le 30 octobre 1941 et le 3 novembre, 18 cm^3 de novocaïne dans la région des splanch-

niques; la première injection se passe normalement; la tension artérielle remonte au cours des heures qui suivent. La seconde s'accompagne d'accidents sérieux : un quart d'heure après la fin de l'injection, la malade perd connaissance, la respiration se ralentit, puis s'arrête; le cœur continue à battre suivant un rythme régulier, les bruits du cœur sont normaux, sans tachycardie, la tension artérielle est normale. Pendant quatre heures, on pratique la respiration artificielle; on injecte sous la peau de la coramine, de la caféine; à ce moment-là, la malade ébauche quelques mouvements respiratoires spontanés, progressivement la respiration se rétablit, et, au bout de cinq heures, la malade se réveille. Les suites de cet accident ne présentent rien de particulier. La tension artérielle est inexistante au niveau des deux membres inférieurs. Au point de vue local, le gros orteil gauche devient noir jusqu'au niveau de sa base et il s'élimine spontanément le 25 novembre 1941.

Au cours de l'épreuve d'hyperlipémie provoquée, cette malade, après l'absorption des 100 cm^3 d'huile d'olive, a présenté une diarrhée qui a persisté pendant quelques heures, modifiant d'une manière appréciable les résultats.

Pour cette raison, nous n'en tiendrons pas compte dans notre travail.

CHAPITRE III

ANALYSE DES COURBES. INTERPRETATION DES RESULTATS

Quand nous avons entrepris ce travail, nous voulions vérifier si l'hyperlipémie constatée chez quelques diabétiques paraissant à peu près équilibrés (du moins n'ayant pas d'acidose), et qui était du même ordre de grandeur ou supérieure à celle constatée chez les diabétiques acidosiques, avait quelque rapport avec le fait qu'ils présentaient une artérite [9, 54]. Nous avons donc recherché, sur les malades porteurs d'artérite que nous avons rencontrés, s'il existait une hyperlipémie du même genre. Nous avons eu surtout l'occasion d'observer des artérites séniles ou pré-séniles.

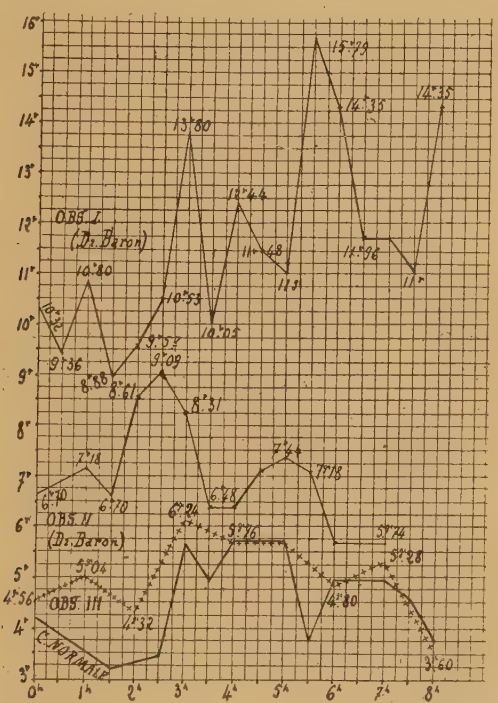
Nous analyserons successivement chacune des courbes en envisageant méthodiquement les divers points signalés à la fin de notre chapitre de technique.

L'observation I (Dr Baron) présente une courbe dont toutes les valeurs sont très élevées. La lipémie à jeun est de 10 g. 32. Trois heures environ après le début de l'épreuve, elle atteint 13 g. 80. Le maximum est de 15 g. 79 au bout de cinq heures et demie. A la huitième heure, la lipémie est encore de 14 g. 35, par conséquent bien au-dessus de son taux de départ. Dans l'ensemble, la courbe a une allure ascendante vers la droite. L'écart entre la lipémie de début et la lipémie maxima est de 5 g. 47.

Il s'agit d'une femme atteinte de diabète depuis plusieurs

années, qui n'a jamais fait d'acidose, mais qui n'a jamais soigné sérieusement sa maladie. Elle n'a pas reçu de traitement insulinique suivi. Elle présente une albuminurie sur laquelle nous reviendrons.

L'observation II (Dr Baron) nous fournit une courbe tout à fait différente : elle a l'allure générale de la courbe normale, mais toutes les valeurs sont exagérées.



Courbes d'hyperlipémie d'artérites diabétiques.

La lipémie de départ est à 6 g. 70. Deux heures après, l'ascension est commencée et le taux des graisses atteint 8 g. 61. Le point maximum de 9 g. 09 est situé deux heures et demie après le début. La lipémie est déjà à la sixième heure à 5 g. 74, c'est-à-dire bien au-dessous de son taux de départ. L'écart entre la glycémie à jeun et le point le plus élevé de la courbe est de 2 g. 39.

Cette malade présentait un diabète non acidosique, traité seulement par le régime au moment de l'épreuve. Cette courbe se différencie des courbes de diabète gras, sans artérite, par ce fait que son amplitude est beaucoup plus grande et se trouve de l'ordre de 2 g. 39.

L'observation III nous fournit une courbe presque normale. Elle part à 4 g. 56. L'ascension débute au bout de deux heures. Le point culminant est atteint à la troisième heure. La descente au-dessous de la lipémie de départ est réalisée à la fin de l'épreuve avec 3 g. 60 à la huitième heure. L'amplitude de l'onde d'hyperlipémie est dans ce cas de 1 g. 68.

Ce malade était un diabétique qui s'ignorait, son diabète fut découvert à l'occasion de sa gangrène. Au moment de l'épreuve, il était parfaitement équilibré depuis plusieurs semaines, grâce au régime et à quelques unités d'insuline. Nous pensons que c'est pour cette raison que, chez lui, l'épreuve donne des résultats sensiblement normaux.

L'observation IV offre une courbe d'allure aplatie, dans laquelle on ne rencontre plus une onde d'hyperlipémie en forme de dôme. La courbe est dans son ensemble ascendante vers le droite. La lipémie à jeun est de 3 g. 84. Le point culminant de la courbe se trouve à la quatrième heure avec 4 g. 80. La lipémie amorce ensuite une descente, revient à son taux de début, mais remonte en fin d'épreuve à sa valeur maxima. L'amplitude de cette courbe est très faible, de l'ordre de 0 g. 96. Cette femme, âgée de 80 ans, présentait une gangrène sénile typique.

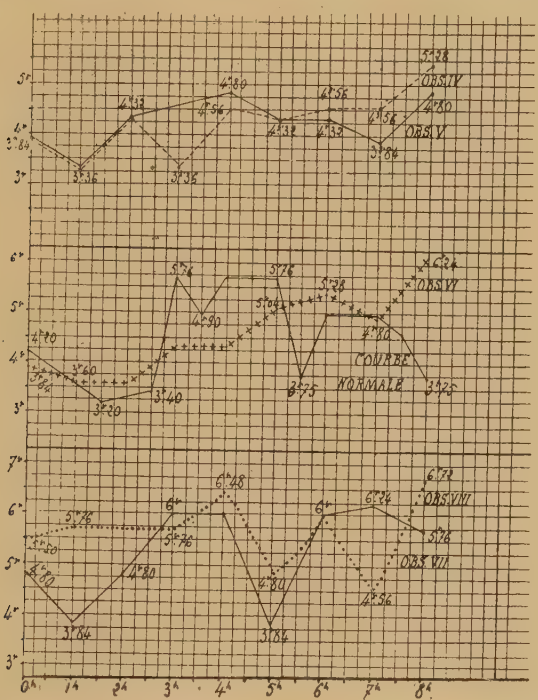
L'observation V offre également une courbe ascendante vers la droite, le point terminal étant le plus élevé. La lipémie de départ est de 3 g. 84; celle d'arrivée de 5 g. 28 (à la huitième heure); l'écart étant de 1 g. 44.

Il s'agit d'une artérite sénile (le malade a 65 ans), avec claudication intermittente, puis douleurs continues, douleurs nocturnes, cyanose de déclivité, gangrène des orteils, absence d'oscillations au mollet gauche.

L'observation VI est du même genre. L'ascension débute

aux environs de la deuxième heure. Elle s'effectue d'une façon progressive et atteint son maximum à la huitième heure. La lipémie de départ est de 3 g. 84, celle de la fin, qui est plus élevée, est de 6 g. 24, l'amplitude de 2 g. 40.

Il s'agit d'une artérite pré-sénile. Ce malade a une histoire typique avec claudication intermittente, douleurs, gangrène



Courbes d'hyperlipémie provoquée d'artérites séniles.

des orteils, indice de 1 au creux poplité droit, de 0,75 au gauche et pas d'oscillations au-dessous du mollet.

L'observation VII est celle d'un malade de 42 ans qui présente de la gangrène sèche des orteils du côté droit depuis 1938. A plusieurs reprises on s'est trouvé dans l'obligation de lui faire sauter des phalanges. A sa jambe gauche, l'indice oscillométrique est diminué par rapport au côté droit : 2,5 au lieu de 5.

Sa lipémie à jeun est de 4 g. 80, elle s'élève, avec de grandes oscillations, jusqu'à un maximum de 6 g. 24, atteint vers la septième heure. Au bout de huit heures, elle reste encore bien au-dessus de sa valeur de départ; quant à l'amplitude de l'onde d'hyperlipémie, elle est de l'ordre de 1 g. 44. Cette courbe, elle aussi, est ascendante vers la droite. Nous la considérons comme une courbe d'artérite sénile ou présénile, mais son allure est un peu différente des précédentes. L'indice oscillométrique montre une conservation de la perméabilité des grosses artères.

L'observation VIII concerne un homme de 70 ans, chez qui les symptômes ont consisté en douleurs intermittentes, à type d'élancements dans la jambe droite et en grangrène de deux orteils au pied droit. Il n'a plus aucune oscillation aux membres inférieurs.

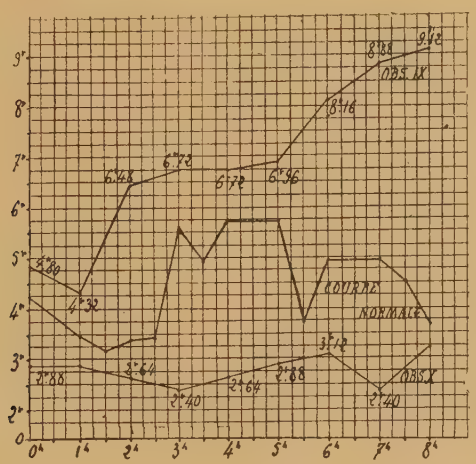
Sa courbe d'hyperlipémie reste en plateau aux environs de 5 g. 76 pendant les trois premières heures de l'épreuve. La lipémie de départ était de 5 g. 52. Elle se met ensuite à décrire de grandes oscillations, pour atteindre finalement, à la huitième heure, sa valeur maxima de 6 g. 72. En somme, elle est d'un type analogue à celles des observations IV, V, VI et VII.

Nous rangerons à part nos deux dernières observations, les IX et X, qui nous semblent anormales.

L'observation IX concerne une artérite sénile. Elle a l'allure générale, ascendante vers la droite, des courbes d'artérite sénile, mais elle s'en distingue par un écart considérable entre la lipémie à jeun (4 g. 80) et la lipémie maxima (9 g. 12). Nous avons cherché à savoir s'il n'existait pas un facteur surajouté à l'origine de cette particularité. La hauteur du point culminant de cette courbe doit la faire rapprocher de celle de l'observation I. C'est pourquoi nous nous sommes attaché à élucider deux points particuliers : tout d'abord s'agissait-il d'un diabète ignoré ou tout au moins d'un état pré-diabétique ? ensuite, ce malade n'avait-il aucune atteinte rénale ?

Cet homme ne présentant aucun signe clinique de diabète, nous avons fait examiner ses urines et son sang : nous avons trouvé une très légère glycosurie (sous forme de traces de glucose) et une glycémie à jeun de 0 g. 85 par la méthode de Baudoin. Nous avons complété notre examen par une épreuve, couramment utilisée à la Clinique Mayo, l'épreuve d'Exton-Rose, pour dépister aisément les diabétiques.

Elle consiste, après une glycémie à jeun, à donner par deux fois au sujet, à trente minutes d'intervalle, 50 gram-



Courbes d'hyperlipémie provoquée des observations IX et X.

mes de glucose dans 325 cm³ d'eau. Une demi-heure après la dernière prise, on fait une seconde glycémie, qui, s'il s'agit d'un diabétique, dépasse 1 g. 80. Nous avons obtenu les chiffres suivants : à jeun, 0 g. 92, et, à la fin de l'épreuve, 1 g. 04. Notre malade ne peut donc être considéré comme un diabétique.

D'autre part, bien qu'il n'y eût pas d'albumine dans les urines, nous avons fait une constante d'Ambard et une phénol-sulfone-phtaléine. Toutes deux se sont montrées nettement anormales : la constante, calculée sur deux heures, est de 0,17, en dépit d'une urée sanguine à 0 g. 25, par suite

d'un débit uréique faible (4 g. 90). Quant à la phénol, l'élimination n'est que de 42 %. Comme dans l'observation I, il semble bien qu'il y ait une altération rénale indiscutable.

L'observation X offre une courbe qui est à l'opposé de la précédente. L'onde d'hyperlipémie alimentaire est inexistante, la lipémie ne variant pour ainsi dire pas au cours de l'épreuve. Cette courbe est analogue à celle des diabètes avec insuffisance pancréatique externe. Cette femme présente un d'abète léger qui obéit au régime seul. Nous pensons qu'il est intéressant de signaler qu'au cours de l'épreuve, après l'ingestion d'huile d'olive, elle a eu une diarrhée qui a duré plusieurs heures. Une insuffisance d'absorption pourrait donc être invoquée dans l'explication d'un tel résultat. Nous avons tenu cependant à faire doser les graisses dans les matières fécales pour apprécier l'élément pancréatique. Le dosage pratiqué par le Docteur Servantie nous a donné le résultat suivant : graisses absorbées, 93 p. 100. On ne peut donc penser à une insuffisance pancréatique. Mais cette observation ne peut être utilisée pour notre travail et constitue un exemple des précautions à prendre pour l'épreuve.

En somme, après avoir examiné séparément toutes nos courbes, nous pensons pouvoir les classer en trois groupes :

a) Le groupe des artérites diabétiques, comprenant les observations I, II et III. La courbe III est sensiblement normale. La courbe II a la même allure générale, mais la lipémie de départ et l'amplitude sont beaucoup plus grandes. Quant à la courbe I, elle atteint des valeurs extrêmement élevées. Nous pensons, à son sujet, qu'il ne faut pas perdre de vue que la malade en question présentait une albuminurie importante, témoignant d'une lésion rénale.

b) Le groupe des artérites séniles ou pré-séniles, comprenant les observations IV, V, VI, VII et VIII. Toutes ces courbes ne présentent pas d'onde d'hyperlipémie en forme de dôme, comme cela se produit dans les cas normaux. Elles ont, dans l'ensemble, une direction ascendante vers la droite, le point terminal étant le plus élevé. L'écart entre la lipémie

à jeun et le point culminant de la courbe est égal ou inférieur à celui observé sur des courbes normales. Nous considérons comme la plus caractéristique de ce groupe la courbe VI.

c) Le groupe des artérites avec lipémie anormalement élevée, dans lequel nous placerons une artérite diabétique (obs. I) et une artérite sénile (obs. IX), pour lesquelles nous pensons qu'il faudrait peut-être envisager l'intervention d'un facteur surajouté, créant, pour employer un terme déjà appliqué au mécanisme de certaines azotémies, une hyperlipémie « par surcroît ».

Nous ne tiendrons pas compte, au point de vue artériel, de la courbe X, l'épreuve ayant été faussée par une absorption défectueuse de l'huile d'olive.

Il nous reste, à présent, à envisager comment tirer parti de ces données d'expérience.

Un fait se dégage en premier lieu, c'est que, vis-à-vis de l'épreuve, toutes les artérites ne paraissent pas se comporter de la même manière.

Les artérites diabétiques se rapprochent de la courbe normale quand les malades reçoivent un régime et un traitement bien établis, avec des piqûres d'insuline, comme c'était le cas du sujet de l'observation III. Ce retour à la normale de l'onde d'hyperlipémie ne nous paraît cependant pas suffisant pour enrayer l'évolution du processus artéritique. En effet, notre malade de l'observation III a dû subir une amputation plus haute (au niveau de la cuisse) depuis que nous l'avons examiné. Par contre, lorsque le diabète est mal réglé, comme cela arrive fréquemment dans les diabètes gras, où les malades pendant des années peuvent, sans trop grand inconvénient, suivre très mal leur régime, nous pensons que l'onde d'hyperlipémie est anormale en élévation et en durée, et que ce fait a peut-être quelque influence sur l'éclosion de l'artérite. De sorte que, chez un diabétique, on a toujours intérêt à ramener une lipémie à la normale; c'est là, nous semble-t-il, un moyen excellent de prévenir les complications artérielles. L'insuline, très active dans la réduction d'une

hyperlipémie, se montre souvent totalement inefficace sur une artérite déjà constituée, la maladie évoluant alors comme libérée de sa cause.

Les artérites séniles de nos observations IV, V, VI, VII, VIII se différencient, par l'aspect de leurs courbes, des artérites diabétiques. L'onde progressivement ascendante vers la droite, atteignant sa valeur maxima à la fin de l'épreuve, montre que dans ces cas l'hyperlipémie alimentaire s'installe d'une façon beaucoup plus lente qu'à l'état normal et se prolonge, après l'absorption des graisses, bien au-delà des délais normaux. Le métabolisme des lipides ne paraît donc pas s'effectuer de façon tout à fait identique dans ces deux variétés d'affections, que Fontaine, dans un article récent, place dans un groupe commun, celui des artérites « par usure » [23].

Enfin, les artérites avec lipémie anormalement élevée des observations I et IX ont des caractères assez particuliers pour motiver leur classement à part. Nous avons déjà parlé pour elles de l'intervention d'un facteur surajouté, créant une sorte d'hyperlipémie par surcroît. Nous ne pouvons en affirmer la nature. Il est cependant un point commun, que nous relevons dans nos deux observations de ce genre : c'est l'existence de lésions rénales. La diabétique de l'observation I présentait une albuminurie qui, à certains moments, a atteint 4 g. 50, et était encore de 1 g. 90 au moment de l'épreuve. Le vieillard de l'observation IX avait, en plus d'une gangrène sénile, une constante d'Ambard à 0,17 et une élimination de phénol à 42 %.

Nous rappellerons à ce propos quelques constatations expérimentales. On connaît depuis longtemps l'influence d'un régime cholestérolé sur la cholestérolémie et la production de l'athérome expérimental. Or, MM. Mauriac et Servantie ont noté que chez l'animal intoxiqué à l'urane (travaux sur la néphrite expérimentale à l'urane [51]), l'alimentation cholestérolée augmentait d'une façon considérable la cholestérolémie. Ils signalent même avoir obtenu par cette méthode les chiffres les plus élevés qui aient jamais été publiés. Les

graisses neutres n'ont pas été étudiées, mais il est possible que se produisent, pour elles, des modifications analogues, la lésion rénale exagérant le trouble de leur métabolisme de la même façon qu'elle grossit l'hypercholestérolémie. En clinique, on connaît également des augmentations du cholestérol et des lipides sanguins d'origine rénale.

Ces deux observations posent, à notre avis, un intéressant problème de pathogénie. Est-ce l'athérome qui précède et qui, en s'étendant progressivement au rein, selon une filiation couramment admise, déclenche l'apparition des signes rénaux ? Ou bien, au contraire, est-ce la néphrite qui commence et qui, par la rétention de lipides, qu'elle entraîne, provoque l'athérome ? Il est difficile d'y répondre. En tout cas, dès que les deux facteurs coexistent, il est logique de penser qu'ils s'exagèrent, en retentissant réciproquement l'un sur l'autre, dans une sorte de cercle vicieux. Chez notre malade de l'observation IX, les premières manifestations de l'artérite ont été notées quatre mois seulement avant notre examen. Son atteinte rénale ayant été découverte par les altérations des épreuves fonctionnelles, il est difficile d'en fixer le moment d'apparition.

La notion qui se dégage ensuite de nos expériences, c'est que dans tous les cas d'artérite qui ont servi à notre étude il existe des modifications indiscutables du métabolisme des lipides. Dans les artérites diabétiques, il y a une augmentation de l'onde; dans les artérites séniles, une prolongation de la phase d'hyperlipémie qui dépasse largement le cadre des huit heures; dans les artérites avec insuffisance rénale, les deux éléments entrent en jeu. En somme, le résultat final, dans chacun de ces cas, c'est l'augmentation ou la persistance anormale dans les vaisseaux de graisses d'origine alimentaire.

Nous allons essayer d'analyser ces phénomènes, à la lumière des données récemment acquises, sur l'absorption et l'utilisation des graisses. (Nous renvoyons pour les détails à l'article du Dr Baron mentionné dans la bibliographie [10]).

Les graisses neutres sont dédoublées, dans l'intestin, en glycérine et acides gras par la lipase pancréatique. On admet actuellement, avec Sinclair [73, 74] et Werzar [81, 82, 83], que c'est sous cette forme d'acides gras qu'elles pénètrent dans la cellule intestinale, ce passage étant favorisé par la bile, dont les sels biliaires assurent la mise en solution des acides gras. Dans les cellules du revêtement intestinal, les graisses passeraient obligatoirement par un stade de phospholipides qui serait sous le contrôle de la cortico-surrénale. Mais c'est encore sous forme d'acides gras qu'elles quittent la cellule pour passer dans le sang ou dans la lymphe. Là sont reconstituées, avec l'alcool, qui franchit la muqueuse, des graisses neutres ayant le même indice d'iode que les graisses absorbées. C'est à cette phase que se produit l'hyperlipémie alimentaire. Nous avons insisté plus haut sur les facteurs susceptibles de la modifier. Les graisses du sang et de la lymphe vont se déposer en partie dans le foie, en partie dans les réserves graisseuses; mais pour l'utilisation de ces dernières le passage dans le foie semble nécessaire. Ce dépôt de graisses dans le foie et les tissus se ferait sous le contrôle d'une hormone pancréatique, l'hormone « lipocaïque » de Dragstedt. La choline et ses dérivés ont une action analogue à celle de cette hormone, de sorte qu'on peut se demander si elles ne sont pas identiques (Best et ses collaborateurs [12]).

Dans les artérites, il paraît y avoir un trouble du dépôt des graisses. Si l'on en croit les auteurs japonais : Kuré, Oï et Okinaka [56], on pourrait invoquer un trouble du système neuro-végétatif, l'orthosympathique réglant la mobilisation des graisses; le parasympathique, leur dépôt. Mais cette conception est contredite par les travaux tout récents des Américains concernant l'action de la choline sur l'infiltration graisseuse du foie et sur l'athérome expérimental [12, 77]. Best et ses collaborateurs ont montré que l'administration de choline empêche l'infiltration graisseuse du foie de rats nourris de graisse ou de cholestérol, et la fait disparaître

lorsque l'on réalise l'expérience en deux temps. Dans une première série de travaux [77], Steiner a montré que la choline retarde mais n'empêche pas l'athérome du lapin nourri de cholestérol. Dans une deuxième série [77], il a réalisé la réabsorption, sous l'influence de la choline, des plaques d'athérome. Baumann et Rusch [11] n'ont pas obtenu les mêmes résultats.

Quelle que soit sa cause, la persistance anormale dans le sang des graisses d'origine alimentaire nous paraît devoir retenir l'attention. Or, nous avons vu que ces graisses conservaient leur indice d'iode primitif [73, 74, 81, 82, 83] (ce sont en quelque sorte des graisses étrangères) et avaient besoin, avant d'être utilisées, d'être emmagasinées dans le foie. Comme ces graisses neutres constituent la part prépondérante des graisses alimentaires, il nous a paru intéressant de voir si, dans la constitution des plaques athéromateuses, on ne retrouvait pas un reflet de leur abondance dans le sang. Nous avons consulté beaucoup de publications, dans l'espoir de trouver des analyses chimiques complètes des plaques d'athérome, et nous sommes remonté très loin au point de vue bibliographique. Nous n'avons rencontré que des renseignements incomplets. Dans le traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud, il est dit que ces plaques contiennent des granulations graisseuses, des amas de myéline, des cristaux de cholestérine ou d'acides gras. Dans une communication à la Société de biologie [17], en 1911, Chauffard, après avoir rappelé la coexistence, dans l'athérome, des deux processus d'infiltration calcaire et d'infiltration graisseuse, attire l'attention sur l'importance de la cholestérine, dans la fraction lipidique. A partir de ce moment, la presque totalité des travaux concerne cette substance, ou l'infiltration calcaire. Cependant, en 1925, Letulle, Marcel Labbé et Heitz, dans un travail sur les artérites diabétiques [40], insistent sur le fait que la cholestérine n'est qu'un des lipoïdes constituant les amas qui farcissent les artères. Ils signalent une étude de Lemoine de Lille [37], dans laquelle nous avons trouvé les

renseignements suivants : pour 100 grammes d'artère sèche, on obtient 0 g. 68 de cholestérine totale par la méthode de Kumagava-Suto et 3 g. 44 d'acides gras (1914). Des publications plus récentes, françaises ou étrangères, que nous avons pu consulter, ne mentionnent pas les acides gras ou les graisses neutres. Dès l'instant où a été mis au point le dosage du cholestérol sanguin, on a trop négligé les autres constituants lipidiques du sérum. Au cours de l'épreuve d'hyperlipémie provoquée, les dosages de cholestérol ne nous ont montré aucune variation de ce corps, alors que les graisses neutres subissaient des modifications importantes. Cela va à l'encontre des observations de Mac Lure et Huntzinger [48], qui prétendaient que toute ingestion d'aliments s'accompagnait d'une élévation de la cholestérolémie. Les graisses neutres entrent dans l'alimentation courante pour une beaucoup plus grande part que le cholestérol, et les régimes cholestérolés utilisés expérimentalement chez l'animal contiennent des quantités proportionnelles de cette substance jamais approchées en pratique. On peut donc se demander si, dans la production de l'athérome, elles n'ont pas un rôle au moins aussi important que le cholestérol. Le fait qu'après la traversée de la muqueuse intestinale elles conservent leurs caractères de graisses étrangères, leur indice d'iode ne se modifiant pas, pose la question de leur action toxique sur les parois vasculaires.

Du point de vue thérapeutique, ces données doivent avoir leurs conséquences. L'action de la choline sur la résorption des plaques athéromateuses mériterait d'être vérifiée chez l'homme, en se plaçant dans des conditions analogues aux conditions expérimentales [77] : c'est-à-dire en retranchant, à ce moment, de la ration alimentaire, le cholestérol, et aussi, à notre avis, les graisses en général. Les injections de chlorhydrate d'acétyl-choline agissent peut-être suivant ce mécanisme insoupçonné. Il est assez curieux de faire remarquer que le chlorhydrate de choline a été parfois utilisé dans un but exactement contraire.

Au cours de nos recherches bibliographiques, il nous a été donné de parcourir un travail de Simonnet et Tanret sur l'intoxication expérimentale par la vitamine D [72]. Ces auteurs ont provoqué des plaques calcifiées au niveau de l'aorte des animaux. Mais il ont observé également que l'ingestion concomitante d'iodure de K empêchait la formation des plaques. La vieille thérapeutique par les iodures, considérée souvent comme un peu désuète, possède donc une base expérimentale.

CONCLUSIONS

De l'étude de nos dix observations, nous croyons pouvoir dégager des notions utiles pour le diagnostic, la pathogénie et le traitement des artérites.

I. — D'abord, toutes les artérites ne se comportant pas de la même manière vis-à-vis de l'épreuve, l'examen de la courbe d'hyperlipémie peut fournir quelques présomptions touchant leur nature.

Les artérites diabétiques ont une courbe en dôme, d'amplitude élevée, mais qui peut être ramenée à la normale en équilibrant d'une façon parfaite le diabète, en particulier par l'insuline.

Les artérites séniles ont une courbe d'amplitude moyenne ou faible, mais d'allure générale ascendante vers la droite, l'onde d'hyperlipémie dépassant largement le délai des huit heures que dure l'épreuve atteint son maximum à la fin.

Les courbes d'hyperlipémie manifestement exagérées en hauteur et en durée, de l'ordre du double ou triple de la normale, doivent faire soupçonner l'intervention d'un facteur surajouté qui grossit le trouble humoral, donnant naissance à une sorte d'hyperlipémie par « surcroît », et qui, dans nos deux observations de ce genre, était une insuffisance rénale. Dans notre observation IX, c'est l'aspect de la courbe qui nous a fait rechercher et découvrir cette atteinte rénale qui était totalement inapparente.

II. — Ensuite, il existe dans toutes les artérites des troubles du métabolisme des lipides. Dans les artérites diabétiques, une augmentation de l'hyperlipémie; dans les séniles, une prolongation de la phase d'hyperlipémie; dans les artérites avec

atteinte rénale, les deux associées. Le résultat final est une augmentation ou une persistance anormale des graisses neutres d'origine alimentaire dans le sang.

Les plaques d'athérome contenant 3 g. 44 d'acides gras et 0 g. 68 de cholestérol pour 100 grammes d'artère sèche, on peut se demander si les graisses neutres, qui entrent pour une plus grande part que le cholestérol dans l'alimentation, n'ont pas un rôle plus important que ce corps dans la genèse des plaques d'athérome.

D'autre part, les cas avec insuffisance rénale posent un problème pathogénique intéressant. Est-ce l'athérome qui précède et qui, en s'étendant secondairement au rein, selon les idées couramment admises, déclenche l'apparition des signes rénaux ? Ou bien, au contraire, est-ce la néphrite qui commence et qui, par la rétention des lipides, qu'elle entraîne, provoque l'athérome ?

III. — Enfin, du point de vue thérapeutique, on a intérêt à équilibrer tous les diabètes, même les diabètes gras. Ce sont ceux qui se compliquent d'artérite, parce que les malades négligent très souvent leur régime, sans gros inconvénient immédiat. Pendant des mois ou même des années, ils gardent ainsi une hyperlipémie élevée, qui favorise l'installation de l'athérome.

La thérapeutique par l'insuline, très active dans la réduction de l'hyperlipémie et, par conséquent, dans la prévention de l'athérome, ne fait rien sur l'artérite constituée, qui se comporte comme une affection libérée de sa cause.

La choline, au contraire, d'après les données expérimentales, agirait sur la réabsorption des plaques d'athérome, mais à condition de suspendre l'apport alimentaire de cholestérol et, pensons-nous, également de graisses en général.

L'iodure de K préviendrait l'apparition des plaques calcifiées.

Il eût fallu, pour bien faire, étendre nos investigations non seulement aux artérites diabétiques et séniles mais égale-

ment à toutes les variétés d'artérites juvéniles; étudier en détail le fonctionnement rénal de tous ces malades; enfin, comparer les résultats obtenus avec ceux d'individus normaux de même âge. La longueur des épreuves et des dosages, les difficultés rencontrées pour trouver au moment opportun les malades intéressants et également l'huile d'olive, réclament, pour une telle étude, un temps beaucoup plus important que celui dont nous avons disposé.

L'épreuve d'hyperlipémie provoquée met en évidence des modifications du métabolisme des graisses neutres dans les artérites.

Il ne s'agit là, probablement, que d'un symptôme comme l'hypercholestérolémie, dont la cause première, peut-être de nature hormonale ou neuro-végétative, nous échappe encore.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
PIERRE MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 7 février 1942.
L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,
ANDRÉ LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anchard et Arcand. — *C. R. Soc. biol.*, 1929, 102-986.
2. Adam et Himwich. — *Bioch, Journ.*, 1931, 25, 1839.
3. Allen. — *Proc. of Soc. f. exp. biol. and med.*, 1934, 31, 991 993.
4. Alpern et Collazo. — *Ztschr. f. ad. g., exper., med.*, 1923, 35, 288.
5. Artom et Peretti. — *Bioch. Ter. Sper.*, 1936, 23, 249.
6. Aylward Fx and Stott. — *Bioch. Journ.*, 1937, 31, 2055.
7. Bang. — *Bioch. Ztschr.*, 1918, 91, 104, 111, 224.
8. — *Ibid.*, 1918, 91, 86, 235.
9. Baron (A.). — L'épreuve d'hyperlipémie chez les diabétiques. Mémoire de médaille d'or, internat en médecine des Hôpitaux de Bordeaux, 1938.
10. — L'absorption intestinale, le transport et l'utilisation des graisses. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1941, n° 19, 838.
11. Baumann et Rush. — Effect of choline on atherosclerosis in rabbits aorta. *Proceed. Soc. expt. biol. Med.*, 1938, 38, 647.
12. Best et J.-H. Ridout (Toronto). — La choline en tant que facteur alimentaire. *An. Rev. Bioch.*, 1939, p. 349 (ce rapport contient toutes les références des travaux de Best).
13. Blix. — *Acta medica Scandinavica*, 1926, 64, 142.
14. Bloor. — *J. Biol. Chem.*, 1928, 77, 53.
15. Bornstein et Muller. — *Bioch. Ztschr.*, 1921, 126, 64.
16. Chauffard. — Les dépôts locaux de cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie. Dans le livre jubilaire du prof. Lépine, *Revue de médecine*, 1911, 31 (2), 176, 194.

17. Chauffard. — Hypercholestérinémie dans les néphrites chroniques. *C. R. Soc. biol.*, 1911.

18. Collins (D.). — *Quart. J. Med. New Series*, 1933, 2, 267.

19. Danysz. — Action de l'hormone cortico-surrénale sur les capillaires. *C. R. Soc. biol.*, 1941, 135, 67.

20. Dudley et Marian. — *Bioch. Journ.*, 1923, 17, 435.

21. Ella H. Fishberg. — *Journ. of biol. chem.*, 1929, 81, 205.

22. Flesch. — *Bioch. Ztschr.*, 1926, 177, 461.

23. Fontaine (R.). — Etude clinique des artérites chroniques oblitérantes. *Progrès médical*, 2 août 1941, nos 31-32.

24. Frazer et Stewart. — *Journ. physiol.*, 1937, 90, 18 et 31.

25. Gordon et Feldman. — *Journ. Mich. State Med. Sc.*, juin 1924.

26. Heitz. — De la cholestérinémie chez les porteurs d'artérites oblitérantes. *Soc. biol.*, 4 nov. 1922, p. 1025.

27. Herman Azel Ames et Tapke. — *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1934, 19, 411.

28. Jollson et Shoor. — *Arch. Int. Med.*, 1924, 34, 841.

29. Joslin, Bloor et Gray. — Cholestérinémie des diabétiques. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1917, 69, 375.

30. Kumagava et Suto. — *Bioch. Ztschr.*, 1908, 8, 212.

31. Labarbe (M.). — L'index lipo-albuminique de Machebœuf et Wahl. Thèse Bordeaux, 1939.

32. Labbe, Nepveux et Heitz. — Dosages de la cholestérine dans les parois artérielles. *C. R. Soc. biol.*, 5 mai 1923.

33. Labbe (M.) et Heitz (J.). — La cholestérinémie des diabétiques. *Soc. méd. Hôp. de Paris*, 14 nov. 1924, ou *Arch. Mal. du cœur*, 1925.

34. Leary. — Sur l'étiologie de l'artérioscléorse. *Arch. de pathol.*, avril 1936, t. XXI, p. 459-463; — Considérations spéciales sur les lésions aortiques. *Arch. de pathol.*, avril 1936, t. XXI.

35. Leibovici (R.). — Etude chirurgicale des gangrènes juvéniles par artérite chronique non syphilitiques. Thèse Paris, 1928.

36. Lemaire (A.). — Etude clinique, biologique et pathogénique des dépôts cholestériniques. Thèse Paris, 1928.

37. Lemoine. — Du mode d'oblitération des artères athéromateuses. *Soc. méd. Hôp. de Paris*, 17 juill. 1914, t. 38, p. 154.

38. Leppien. — *Ztschr. f. ad. gess. exp. Med.*, 1932, 81, 728.

39. Lichtman. — *Journ. biol. chem.*, 1937, 120, 35.

40. Letulle, Labbe et Heitz. — Les artérites diabétiques. *Arch. Mal. du cœur*, 1925, p. 273.

41. — De la calcification des artères chez les diabétiques. *Arch. mal. du cœur*, 1927.

42. — Lésions initiales de l'artérite diabétique. *Ann. d'anat. pathol.*, janv. 1927, t. IV, n° 1.

43. Long et Venning. — *Canadian med. Journ.*, 1932, 26, 461. *Journ. biol. chem.*, 1932, 96, 397.

44. Macheboeuf (M.). — Cours de chimie biologique. Bordeaux, 1941.

45. — Exposés annuels de biochimie médicale. Masson, 1939, p. 220.

46. Macheboeuf et Walh. — Recherches biologiques sur la néphrose lipoïdique. *Bull. Soc. chim. biol*, mai 1931, t. XIII, n° 5, mém. 1, 2, 3; juill.-août 1931, t. XIII, n° 7, mém. 4.

47. Macheboeuf et Mme Januskiewicz. — Etude sur les cénapses lipoprotéidiques du sérum sanguin. *Bull Soc. chim. biol.*, avril 1937, t. XIX, n° 4.

48. Mac Lure et Huntzinger. — *Journ. biol. chem.*, 1928, 76, 1.

49. Mauriac (P.). — *C. R. Soc. biol.*, 1912, 73, 675.

50. Mauriac (P.) et Servantie. — *C. R. Soc biol.*, 1933, 114, 1105.

51. — Production expérimentale d'hypercholestérolémie chez le lapin en état de néphrite chronique à l'urane. *C. R. Soc. biol. Bordeaux*, 15 nov. 1933, t. 114, p. 1105.

52. Mauriac (P.). — Les variations de la cholestérolémie et leur signification.

53. Mauriac (P.), Servantie et Demenier. — *Soc. biol. Bordeaux*, 13 déc. 1933.

54. Mauriac, Servantie et Baron. — Diabète et lipémie. Importance du test d'hyperlipémie provoquée. *Presse médicale*, 1941, n°s 16-17.

55. Mothram, Cramer et Drew. — *A. H. Brit. J. Exp. Path.*, 1922, 3, 179.

56. Oï Kuré et Okinaka. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 1789.

57. Onohara. — *Bioch. Ztschr.*, 1925, 162, 67.

58. Page et Pasternak. — *Biochem. Ztschr.*, 1931, 232, 295.

59. Pluger. — *Plüger's Arch.*, 1900, 80, 111; 1900, 82, 303.

60. Policard et Ravaud. — Calcifications aortiques expérimentales obtenues par ingestion de doses toxiques d'ergostérine irradiée. *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 11 févr. 1930.

61. Raab. — *Ztschr. F. d. ges. exp. Med.*, 1926, 49, 179.

62. Rabinovitch. — *Am. Journ. Med. Sc.*, 1928, 176, 489.

63. Raper et Smith. — *Journ. physiol.*, 1925, 60, 41.

64. Rony et Ching. — *Endocrinology*, 1930, 14, 355; *Proceed. exp. Biol. and Med.*, 1930, 27, 533.

65. Rückert. — *Klin. Wochenschr.*, 1931, 10, 1853.

66. Thannhauser. — *S. J. Scheweiz. Med. Wochenschr.*, 1935, 65, 269.

67. Turner (K. B.) et Bidwell. — *Proceed. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1937, 35, 656; *Journ. exp. méd.*, 1935, 62, 721.

68. Saric (R.). — L'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine. Thèse Bordeaux, 193.

69. Schmidtmann et Huthick. — Le rôle de la réaction de la paroi vasculaire dans la genèse de l'artériosclérose. *Wirchow's Arch.*, mars 1928, t. 262, fasc. 3.

70. Silbert. — *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, vol. 61, n° 2, 1935, p. 214-223.

71. Simonnet et Tanret. — A propos de la toxicité de l'ergostérol irradié. *Presse médicale*, 10 avril 1929.

— Sur la toxicité pour les animaux de laboratoire des hautes doses d'ergostérol irradié. *Bull. Soc. chim. biol.*, déc. 1930, n° 12.

72. Simonnet et Tanret. — Sur l'intoxication et la calcification pulmonaire provoquée chez le lapin par de hautes doses d'ergostérol irradié. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1931, 13, 283-299 (action de l'iodure de K, p. 290-291).

73. Sinclair et Smith. — *Journ. biol. chem.*, 1937, CXXI, 361.

74. — *Journ. biol. chem.*, 1929, 82, 117; 1930, 86, 579.

75. Sullivan et Cameron. — *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1934, 187, 457.
76. Sullivan et Fehrstand. — *Arch. Int. Med.*, 1935, 55, 834.
77. Steiner (A.). — Effect of cholie on production of experimental atheroscle rosis in rabbits. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1938, 38, 231.
— Action of choline on experimental aortic atherosclerosis. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1938, 38, 411.
78. Van Bogaert, Schœrer, Frœlich et Epstein. — *Ann. de méd.*, 1937, 42, 1.
79. Vaquez et Yacoel. — Traitement par l'insuline des artérites sténosantes non diabétiques. *Presse médicale*, 18 mai 1927.
80. Wechsler. — *Arch. int. med.*, 1932, 81, 728.
81. Werzar. — *Nutrition Abstracts and Reviews*, 1932, 2, 441.
82. — *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1935, 65, 569.
83. — *Annual Review of Biochemistry*, 1938, vol. VII, p. 163.
84. Vogt-Moller et Lawaetz. — *Acta med. Scandinavica*, 1937, 92, fasc. 1, 111.

1817. — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1942